



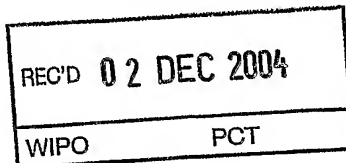
PCT/EP200 4 / 0 1 2 9 1 9

EP04/12919

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigebühr € 23,00
Schriftengebühr € 91,00

Aktenzeichen **A 1968/2003**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

die Firma DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & CoKG
in A-4021 Linz, St.Peter-Straße 25
(Oberösterreich),

am **9. Dezember 2003** eine Patentanmeldung betreffend**"Mercaptoaminosäuren",**

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten
Beschreibung übereinstimmt.

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Österreichisches Patentamt
Wien, am 27. September 2004

Der Präsident:

i. A.



HRNCIR
Fachoberinspektor

A 1968 / 200 31 333 1

(51) Int. Cl.:

Untext

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(73) Patentinhaber: DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG.

(54) Gegenstand: Verfahren zur Herstellung von chiralen Mercaptoaminosäuren

(61) Zusatz zu Patent Nr.:

(67) Umwandlung aus GM

(62) Ausscheidung aus:

(22) (21) Angemeldet am:

(33) (32) (31) Unionspriorität:

(42) Beginn der Patentedauer:

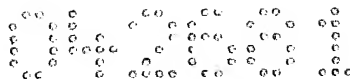
Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgegeben am:

(72) Erfinder:

(60) Abhängigkeit:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden

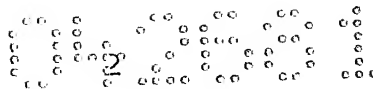


Verfahren zur Herstellung von chiralen Mercaptoaminosäuren

Chirale Mercaptoaminosäuren, wie etwa alpha-Methylcystein oder Penicillamine finden beispielsweise als Intermediate zur Herstellung von Pharmazeutika, wie etwa Eisenchelatoren (S-alpha-Methylcystein), anti-Rheumatikum (R-alpha-Methylcystein) oder als HIV-Protease-Inhibitor (L-Penicillamin) Anwendung. Aufgrund der strengen Bestimmungen in bezug auf Kreuzkontaminationen mit Antibiotika sind chemische Synthesewege z.B. bei Penicillamine, welches auch preisgünstig aus Pen-G gewonnen werden kann, sehr gefragt.

Die Herstellung von chiralen Mercaptoaminosäuren, beispielsweise von (S)-alpha-Methylcystein, erfolgt beispielsweise analog Tetrahedron 1993, 49 (24), 5359-5364 in einer Seebach-analogen Synthese durch saure Hydrolyse von 2S,4S-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolidin-3-formyl-4-methyl-4-carboxylat. 2S,4S-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolidin-3-formyl-4-methyl-4-carboxylat wird dabei ausgehend von (S)-Cysteinmethylester und Pivaldehyd über 2S-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolidin-4-carboxylat, Einführung einer Formylschutzgruppe zu 2S,4S-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolidin-3-formyl-4-carboxylat, Reaktion bei -78°C mit Lithiumdiisopropylamid zum korrespondierenden Enolat und Quenchen des Enolates mit Methyljodid hergestellt. Die Ausbeute an (S)- α -Methylcystein ausgehend von (S)-Cysteinethylester beträgt dabei lediglich 29%. Neben der geringen Ausbeute an (S)- α -Methylcystein sind die aufwendigen Verfahrensschritte und vor allem das Ausgangsprodukt (S)-Cysteinmethylester-Hydrochlorid, einer unnatürlichen, kommerziell nicht verfügbaren und daher für technische Synthesen nicht in Betracht zu ziehende Verbindung, wesentliche Nachteile dieser Herstellvariante.

Die Herstellung von racemischem Cystein ist beispielsweise aus Angew. Chem. 93 (1981) Nr.8, S.680f bekannt, wonach DL-Cysteinhydrochlorid $\cdot\text{H}_2\text{O}$ ausgehend von Chloracetaldehyd, Natriumhydrogensulfid, Ammoniak und Aceton über 2,2-Dimethyl-3-thiazolin, anschließender Umsetzung mit wasserfreier Blausäure zu 2,2-

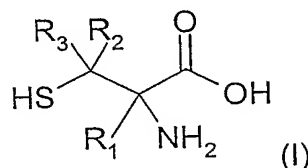


Dimethylthiazolidin-4-carbonitril und abschließender Zugabe von wässriger Salzsäure erhalten wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es ein geeignetes Verfahren zur Herstellung von chiralen Mercaptoamino-säuren zu finden, das die gewünschten Endverbindungen auf einfache und kostengünstige Weise in hoher Ausbeute und in hoher optischer Reinheit liefert.

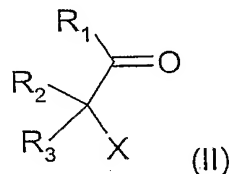
Unerwarteterweise konnte diese Aufgabe u.a. durch Auswahl spezieller Ketone als Edukte gelöst werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von chiralen Mercaptoamino­säuren der Formel

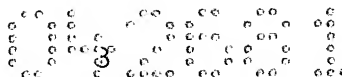


in der R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C₆-C₁₂-Aryl, C₁-C₆-Alkyl-C₆-C₁₂-aryl, C₆-C₁₂-Aryl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₁₈-Alkyl oder C₂-C₁₈-Alkenyl bedeuten können, wobei R₂ und R₃ einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können und die Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch F, NO₂ oder CN substituiert sein können, das dadurch gekennzeichnet ist, dass

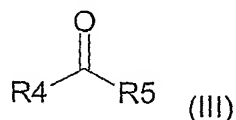
a) eine Oxoverbindung der Formel



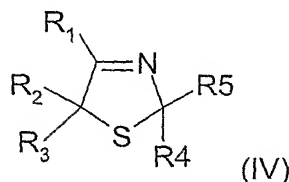
in der R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind und X eine Abgangsgruppe aus der Gruppe Cl, Br, Jod, Triflat, Acetat oder der Sulfonate bedeutet, in Gegenwart von



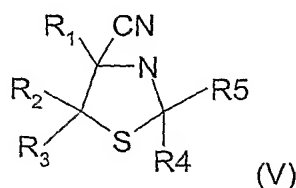
Ammoniak oder Ammoniumhydroxid und einem Sulfid aus der Gruppe Ammoniumhydrogensulfid, Erdalkalihydrogensulfide oder Alkalihydrogensulfide, gegebenenfalls unter Phasentransferkatalyse oder unter Zusatz eines Lösungsvermittlers mit einem Keton oder Aldehyd der Formel



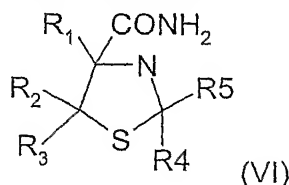
in der R_4 und R_5 gleich oder verschieden sein können und einen C_1 - C_{12} -Alkylrest oder einen C_6 - C_{20} -Arylrest oder einer der beiden Reste H bedeuten können oder R_4 und R_5 gemeinsam einen C_4 - C_7 -Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C_1 - C_6 -Alkyl oder C_6 - C_{20} -Aryl substituiert sein kann, zu der Verbindung der Formel



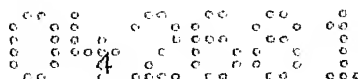
in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 wie oben definiert sind, umgesetzt wird, die
b) mit HCN zu der Verbindung der Formel



in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 wie oben definiert sind, reagieren, worauf
c) die auskristallisierte Verbindung der Formel (V) durch selektive Hydrolyse mittels einer Mineralsäure in das korrespondierende Amid der Formel



in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 wie oben definiert sind, überführt wird und



- d) anschließen mittels einer Amidase oder einer chiralen Spaltsäure in das entsprechende chirale Amid der Formel (VI*) überführt wird, worauf durch Umsetzung mit einer Säure die gewünschte chirale Mercaptoamino-säure der Formel (I) erhalten wird oder
- e) zuerst die Umsetzung des Amids mit einer Säure durchgeführt wird und anschließend die Überführung in die gewünschte chirale Mercaptoamino-säure der Formel (I) erfolgt.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden chirale Mercaptoamino-säuren der Formel (I) hergestellt.

In der Formel (I) können R_1 , R_2 und R_3 gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, C_6 - C_{12} -Aryl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_6 - C_{12} -aryl, C_6 - C_{12} -Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_{18} -Alkyl oder C_2 - C_{18} -Alkenyl bedeuten.

Unter C_1 - C_{18} -Alkyl sind dabei gerade, verzweigte oder cyclische Alkylreste zu verstehen, wie etwa Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, Cyclopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, Cyclohexyl, 2-Ethylhexyl, n-Octyl, Cyclooctyl, n-Dodecyl, u.s.w..

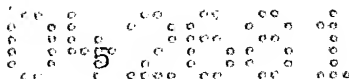
Bevorzugt sind C_1 - C_{12} -Alkylreste, besonders bevorzugt C_1 - C_4 -Alkylreste.

Unter C_2 - C_{18} -Alkenylreste sind gerade, verzweigte oder cyclische Alkenylreste zu verstehen, die eine oder mehrere Doppelbindungen aufweisen, wie etwa Ethylen, Propenyl, 1-Butenyl, Isobutenyl, 2-Pentenyl, 2-Methyl-1-butenyl, Propandienyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl u.s.w..

Bevorzugt sind C_2 - C_{12} -Alkenylreste, besonders bevorzugt C_2 - C_6 -Alkenylreste.

Beispiele für C_6 - C_{12} -Arylreste sind Phenyl, Naphthyl, Indenyl u.s.w.

Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl, besonders bevorzugt ist der Phenylrest.



C_1 - C_6 -Alkyl- C_6 - C_{12} -arylreste sind beispielsweise p-Tolyl, o-Xylyl, 4-Ethylphenyl, 4-tert-Butylphenyl u.s.w. Bevorzugt sind dabei C_1 - C_4 -Alkyl- C_6 -arylreste, besonders bevorzugt C_1 - C_2 -Alkyl-Phenylreste.

Geeignete C_6 - C_{12} -Aryl- C_1 - C_6 -alkylreste sind beispielsweise Phenylpropyl, Benzyl, Phenylethyl u.s.w.

Bevorzugt sind dabei C_6 -Aryl- C_1 - C_4 -alkylreste, besonders bevorzugt Phenyl- C_1 - C_2 -alkylreste.

R_2 und R_3 können aber auch gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der sodann bevorzugt 3 bis 12 C-Atome und besonders bevorzugt 4 bis 10 C-Atome enthält.

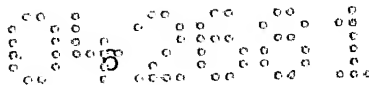
Die Reste R_1 , R_2 und R_3 können des weiteren gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch F, NO_2 oder CN substituiert sein.

Beispiele für erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen der Formel (I) sind alpha-Methylcystein, Penicillamine, Cystein oder beta-Mercaptophenylalanin.

Im ersten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Oxoverbindung der Formel (II) mit einem Keton oder Aldehyd der Formel (III) umgesetzt.

In der Formel (II) sind die Reste R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert und X bedeutet eine Abgangsgruppe, wie Chlor, Brom, Jod, Triflat, Acetat oder ein Sulfonat, wie etwa Mesylat, Tosylat oder Phenylsulfonat. Bevorzugt bedeutet X Chlor, Brom oder Jod und besonders bevorzugt Chlor.

Beispiele für geeignete Oxoverbindungen der Formel (II) sind Chloracetaldehyd, Chloraceton, alpha-Chlorisobutyraldehyd, 2-Chlorpropanal, 2-Chlor-n-butanal, 2-Brom-n-butanal oder Phenacylbromid.



In der Formel (III) bedeuten R_4 und R_5 unabhängig voneinander einen C_1 - C_{12} -Alkylrest, bevorzugt einen C_1 - C_6 -Alkylrest, oder einen C_6 - C_{12} -Arylrest, bevorzugt einen Phenylrest, oder einer der beiden Reste H.

R_4 und R_5 können aber auch gemeinsam einen C_4 - C_7 -Ring, bevorzugt einen C_5 - C_6 -Ring, bilden, der ein- oder mehrfach durch C_1 - C_6 -Alkyl, bevorzugt durch C_1 - C_4 -Alkyl, oder C_6 - C_{20} -Aryl, bevorzugt durch Phenyl, substituiert sein kann.

Bevorzugt sind cyclische Ketone.

Beispiele für geeignete Ketone der Formel (III) sind Cyclohexanon, Cyclopentanon, 2-Methylcyclohexanon, Diphenylketon, Aceton, Diethylketon.

Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart von Ammoniak oder Ammoniumhydroxid und einem Sulfid.

Als Sulfide kommen dabei Ammoniumhydrogensulfid, Erdalkalihydrogensulfide oder Alkalihydrogensulfide in Frage. Bevorzugt werden Natrium- oder Kaliumhydrogensulfid eingesetzt.

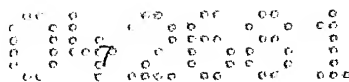
Das Ammoniak bzw. das Ammoniumhydroxid kann als solches oder als Lösung eingebracht werden.

Pro Mol Oxoverbindung der Formel (II) werden bevorzugt 1 bis 5 Mol an Keton bzw. Aldehyd, besonders bevorzugt 2 bis 3,5 Mol an Keton oder Aldehyd zugesetzt.

Die Sulfidverbindung wird in einer Menge von 1 bis 3 Mol pro mol Oxoverbindung, bevorzugt von 1,1 bis 2 Mol pro mol Oxoverbindung eingesetzt.

Die Menge an zugegebenem Ammoniak bzw. Ammoniumhydroxid liegt bei 1 bis 5 mol, bevorzugt bei 1,5 bis 3,5 mol pro mol Oxoverbindung..

Die Umsetzung kann dabei, falls das Keton bzw. der Aldehyd der Formel (III) als Lösungsmittel dient, ohne zusätzliches Lösungsmittel durchgeführt werden, oder aber in Anwesenheit eines Lösungsmittels aus der Gruppe Wasser, C_1 - C_4 -Alkohole oder der aromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffe, die gegebenenfalls halogeniert sein können, oder in Gemische davon erfolgen.



Bevorzugt wird die Reaktion in einem Gemisch aus Keton/Aldehyd der Formel (III) und Wasser durchgeführt.

Die Reihenfolge der Zugabe kann prinzipiell frei gewählt werden, bevorzugt wird jedoch das Keton bzw. der Aldehyd und die Sulfidverbindung vorgelegt und anschließend, Ammoniak bzw. Ammoniumhydroxid und die Oxoverbindung zugegeben.

Die Reaktionstemperatur dabei liegt bei -10°C bis $+30^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei -5°C bis $+15^{\circ}\text{C}$.

Nach erfolgter Zugabe aller Reaktanten wird das Reaktionsgemisch noch für 5 bis 300 Minuten, bevorzugt für 10 bis 120 Minuten und besonders bevorzugt für 20 bis 60 Minuten bei 0 bis 70°C gerührt.

Die Umsetzung kann jedoch auch unter Phasentransferkatalyse oder unter Zusatz eines Lösungsvermittlers erfolgen. Als Phasentransferkatalysatoren kommen dabei Tetrabutylammoniumbromid, Tetrabutylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, Tetrabutylammoniumnitrat, Tetrabutylammoniumtetraphenylborat, Benzyltributylammoniumchlorid, Tributylmethylammoniumbromid, Triethylmethylammoniumchlorid, Aliquat 336 (3-Methyltrioctylammoniumchlorid), Aliquat HTA-1, Adogen 464 (Methyltrialkyl(C8-C10)ammoniumchlorid), Natriumtetraphenylborat, Ammoniumtetraphenylborat u.s.w. in Frage.

Der Katalysator wird dabei in einer Menge von 1 bis 15 mol%, bevorzugt von 3 bis 8 mol%, bezogen auf Oxoverbindung der Formel (II) zugesetzt.

Als Lösungsvermittler eignen sich beispielsweise Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dioxan, Pyridin, N-Methylpyrrolidon u.s.w.

Die Reaktionstemperatur liegt wiederum bei -10°C bis $+30^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei -5°C bis $+15^{\circ}\text{C}$.

Die so erhaltene Thiazolinverbindung der Formel (IV) wird sodann aus dem Reaktionsgemisch isoliert, beispielsweise durch fraktionierte Destillation der organischen Phase.

Anschließend erfolgt in Schritt b) die Umsetzung der Thiazolinverbindung der Formel (IV) mit HCN.

HCN kann dabei als solches, gasförmig oder flüssig oder als Lösung in Wasser oder organischen Lösungsmitteln oder intermediär hergestellt aus NaCN und Säure eingesetzt werden.

Die Menge an eingesetztem HCN beträgt 1 bis 5 mol, bevorzugt 1,5 bis 3,5 mol pro mol Thiazolinverbindung.

Die Umsetzung erfolgt dabei in einem Lösungsmittel aus der Gruppe Wasser, C₁-C₄-Alkohol, Ester, Ether oder der aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffe, die gegebenenfalls halogeniert sein können oder in einem Gemisch davon.

Bevorzugt wird Schritt b) in C₁-C₄-Alkohol, einem aliphatischen Kohlenwasserstoff oder in einem Wasser/Alkohol-Gemisch durchgeführt.

Die Reaktionstemperatur liegt bei 0 bis 40°C, bevorzugt bei 5 bis 30°C.

Durch das in Schritt a) ausgewählte Keton bzw. Aldehyd wird in Schritt b) eine Nitrilverbindung der Formel (V) erhalten, die nach erfolgter HCN Zugabe aus der Reaktionslösung auskristallisiert.

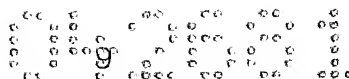
Das auskristallisierte Nitril der Formel (V) wird sodann gegebenenfalls abfiltriert, gewaschen und getrocknet und in Schritt c) durch selektive Hydrolyse in das korrespondierende Amid der Formel (VI) überführt.

Schritt b) und c) können auch als „One Pot“ – Reaktion durchgeführt werden, wobei das Nitril nicht isoliert wird, sondern direkt hydrolysiert wird.

Die selektive Hydrolyse erfolgt mittels einer Mineralsäure, wie etwa HCl, H₂SO₄, H₃PO₄.

Bevorzugt wird HCl und besonders bevorzugt konzentrierte HCl verwendet.

Das Nitril wird dabei in der Mineralsäure suspendiert und für bis zu 15 Stunden bei einer Temperatur von 25 bis 80°C, bevorzugt von 35 bis 60°C gerührt.



Das so erhaltene Amid liegt als Salz, beispielsweise als Hydrochlorid vor und wird in Schritt d) mittels einer Amidase oder mittels einer chiralen Spaltsäure in das entsprechende chirale Amid überführt.

Als Amidase eignen sich beispielsweise L-Amidase hergestellt aus *Mycobacterium neoaurum* ATCC 25795, *Mycobacterium smegmatis* ATCC 19420 oder *Mycoplana dimorpha* IFO 13291.

Geeignete chirale Spaltsäuren sind beispielsweise die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoyl-weinsäure, Di-1,4-toluoyl-weinsäure, Mandelsäure, p-Brommandelsäure, p-Chlormandelsäure, p-Methylmandelsäure, 10-Campher-sulfonsäure, 3-Bromcampher-8-sulfonsäure, 3-Bromcampher-10-sulfonsäure, Äpfelsäure, 2-Pyrrolidone-5-carbonsäure, 2,3,4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure, 2-(Phenylcarbamoyloxy)propionsäure, 2-Phenoxypropionsäure, Asparginsäure, N-Benzoylasparginsäure, 2-(4-Hydroxyphenoxy)propionsäure, (4-Chlorophenyl)-2-isopropylessigsäure, 2-(2,4-Dichlorophenoxy)propionsäure, 2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure, 2-(4-Chloro-2-methylphenoxy)propionsäure, N-Benzoyl-glutaminsäure, N-(p-Nitrobenzoyl)-glutaminsäure, N-(p-Chlorobenzoyl)-glutaminsäure, 3-Phenylmilchsäure oder Di-1,4-anisoyl-weinsäure.

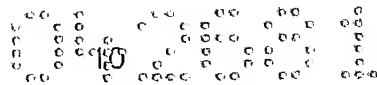
Bevorzugt werden D- bzw. L-Weinsäure oder D- bzw. L-Di-1,4-toluoyl-weinsäure eingesetzt.

Abschließend wird das chirale Amid mittels einer Säure, wie etwa HCl oder Essigsäure oder einem HCl/Essigsäure-Gemisch in die gewünschte chirale Mercaptoamino-säure überführt.

Bevorzugt wird HCl und besonders bevorzugt konzentrierte HCl verwendet.

Die Reaktion wird dabei bevorzugt unter Stickstoffinertisierung bei Rückflusstemperatur durchgeführt.

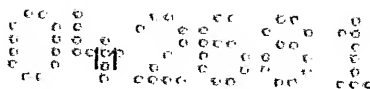
Es kann jedoch auch (Schritt e) das Amid zuerst mit der Säure zu der entsprechenden (R,S)-Mercaptoamino-säure reagiert werden, die dann durch eine der oben ange-



fürten Amidasen oder Spaltsäuren in die korrespondierende chirale Mercaptoaminosäure überführt wird.

Die Isolierung der gewünschten Endverbindung erfolgt in Abhängigkeit von der Endverbindung beispielsweise durch Extraktion, Kristallisation u.s.w..

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden die gewünschten chiralen Mercaptoaminosäuren in einfacher, kostengünstiger Weise in hohen Ausbeuten und in hoher optischer Reinheit erhalten.



Beispiel 1: Herstellung von Spiro-2,2'-cyclohexyl-4-methylthiazolin (Schritt a)

In einen 500 ml Reaktionskolben wurden 58 g (1034,6 mmol) Natriumhydrogensulfid Hydrat in 206 ml (1987,6 mmol) Cyclohexanon suspendiert und anschließend mit 60 ml Wasser verdünnt. Bei einer Temperatur von 0 bis 5°C wurden sodann langsam mit einer Pumpe 60 g (648,44 mmol) Chloraceton und 134 ml (1789,0 mmol) 25%ige Ammoniumhydroxidlösung gleichzeitig zugetropft. Die so erhaltene Lösung wurde noch 30 Minuten bei 5 bis 8°C gerührt.

Von der zweiphasigen Lösung wurde die organische Phase abgetrennt aus der so dann durch Destillation über eine Vigreuxkolonne das Thiazolin isoliert wurde.

Ausbeute an Thiazolin der Formel (IV): 59,24g (53,96%)

Beispiel 2: Schritt a) unter Phasentransferkatalyse

Spiro-2,2'-cyclohexyl-4-methylthiazolin wurde analog Beispiel 1, jedoch unter Phasentransferkatalyse hergestellt.

Bei Verwendung von Triethylmethylammoniumchlorid als Phasentransferkatalysator wurden 33,59 g (70,34%) an Thiazolin der Formel (IV) erhalten.

Beispiel 3: Schritt a) unter Verwendung von Lösungsmittelvermittlern

96,6 g (1241 mmol) Natriumhydrogensulfid Hydrat wurden in 342 ml (3300 mmol) Cyclohexanon suspendiert und anschließend durch Zugabe von 223 ml 25%ige Ammoniumhydroxidlösung aufgelöst. In dieses Zweiphasengemisch wurden 8,83 g Acetonitril zugegeben und sodann langsam unter Kühlung 100 g (1081 mmol) Chloraceton innerhalb von 2 Stunden bei einer Temperatur von 15 bis 20 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde noch 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt.

Von der zweiphasigen Lösung wurde die wässrige Phase abgetrennt. Aus der organischen Phase wurde durch Rektifikation das Thiazolin der Formel (IV) isoliert.

Ausbeute an Spiro-2,2'-cyclohexyl-4-methylthiazolin: 131,2 g (71,7 % der Theorie)

Beispiel 4: Herstellung von Spiro-2,2'-cyclohexyl-5-dimethylthiazolin (Schritt a)

Zu einer Suspension aus 90,3 g (1160 mmol) Natriumhydrogensulfid Hydrat in 320 ml (3088 mmol) Cyclohexanon und 209 ml 25% wässrige Ammoniak-Lösung wurden 109 g (1023 mmol) alpha-Chlorisobutyraldehyd innerhalb 1 h bei 0 °C bis 5 °C zuge-
tropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min gerührt. Die wässrige Phase wurde ab-
getrennt. Nach Entfernen des Cyclohexanons wurde das Thiazolin durch Rektifikati-
on isoliert.

Ausbeute an Spiro-2,2'-cyclohexyl-5-dimethylthiazolin: 108,8 g (58,9 % der Theorie).

Beispiel 5: Herstellung von Spiro-2,2'-cyclohexanyl-4-methyl-3-thiazolidin-4-nitril (Schritt b)

25,01 g (147,7 mmol) an Spiro-2,2'-cyclohexyl-4-methylthiazolin wurden in 25 ml Me-
thanol gelöst und innerhalb von 10 min 15 ml (383 mmol) Blausäure unter Kühlung
bei einer Temperatur von unter 10 °C zudosiert. Nach 30 min Rührzeit wurde das
Einsetzen der Kristallisation beobachtet. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtempera-
tur wurden 25 ml Wasser zugetropft. Die Suspension wurde noch 30 min lang bei
Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert und mit
kaltem Methanol/Wasser 1:1 gewaschen. Das weiße, kristalline Produkt wurde bei 40
°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute an Spiro-2,2'-cyclohexanyl-4-methyl-3-thiazolidin-4-nitril: 25,05 g (90,0 %
der Theorie)

Beispiel 6: Herstellung von 2,2-Dimethyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carbonitril (Schritt b)

2,2-Dimethyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carbonitril wurde analog Beispiel 5 her-
gestellt.

Ausbeute an 2,2-Dimethyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carbonitril: 114,47 g (99,8
% der Theorie).

Beispiel 7: Herstellung von (R,S)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid (Schritt c)

5 g (25,47 mmol) Spiro-2,2'-cyclohexanyl-4-methyl-3-thiazolidin-4-nitril wurden in 63 ml konz. Salzsäure suspendiert und 2 Stunden lang bei 45°C gerührt. Danach wurde die Suspension mit weißem Niederschlag auf ca. 5°C gekühlt und nach kurzer Stehzeit filtriert. Der Niederschlag wurde 3x mit kaltem Wasser und 3x mit kaltem Methanol gewaschen. Anschließend wurde bei 35°C im Vakuum über Nacht getrocknet.

Ausbeute an (R,S)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid Hydrochlorid: 5,0 g (78,2 % der Theorie)

Das Hydrochlorid wurde in 25 ml Wasser suspendiert und mit 25 %iger Ammoniumhydroxidlösung pH 8,6 eingestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mehrmals mit kaltem Wasser gewaschen. Danach wurde das Produkt bei 50°C im Vakuum getrocknet.

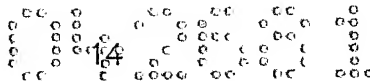
Ausbeute an (R,S)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid: 4,0 g (73,9 % der Theorie)

Beispiel 8: Herstellung von (R,S)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid mit einem One Pot Verfahren. (Schritt b+c)

3,0 g (17,7 mmol) Spiro-2,2'-cyclohexyl-4-methylthiazolin wurden in 7 ml n-Heptan gelöst und mit 1,8 ml (44,3 mmol) Blausäure versetzt. Nach ca. 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde durch Abkühlen mit Eiswasser das entstandene Spiro-2,2'-cyclohexanyl-4-methyl-3-thiazolidin-4-nitril auskristallisiert. Anschließend wurden 30 ml konzentrierte Salzsäure zugesetzt und die Suspension mit weißem Niederschlag 7 Stunden lang bei 45 bis 50 °C gerührt.

Danach wurde unter Kühlung durch Zugabe von ca. 45 ml 25 %ige Natronlauge auf pH 8,5 gestellt und der Niederschlag abfiltriert. Das Produkt wurde mit Wasser gewaschen und bei 40 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute an (R,S)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid: 2,2 g (58,3 % der Theorie)



Beispiel 9: Herstellung von 2,2-Dimethyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid (Schritt c)

Eine Suspension aus 10 g (32,2 mmol) 2,2-Dimethyl-4-aza-1-thiaspiro[4.5]decarb-3-carbonitril in 100 ml konz. Salzsäure wurde 10 h bei 58 °C bis 60 °C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde die Salzsäure entfernt und der Rückstand wurde mit 80 ml Wasser und 35 ml Toluol versetzt. Die wässrige Phase wurde mit 25% wässriger Ammoniaklösung auf pH 9 gestellt. Das Produkt fiel aus. Der weiße Feststoff wurde in 150 ml heißem Wasser und 43 ml Methanol gelöst. Nach Kristallisation wurden 5,27 g (48,6%) Amid erhalten.

Beispiel 10: Herstellung von chiralem 3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid (Schritt d)

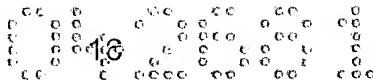
21,1 g (140 mmol) D-(-)-Weinsäure wurden in 180 ml Methanol gelöst und anschließend mit 20 g (93,3 mmol) (R,S)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid versetzt. Nach 15 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Suspension abfiltriert und der Niederschlag mit Methanol gewaschen. Nach Trocknen bei 50 °C unter Vakuum wurden 15,53 g (91,4% bezogen auf das gewünschte Enantiomer) des Diastereomerensalzes mit einer chiralen Reinheit 96,5 % erhalten.

13,35 g des Diastereomerensalzes wurden in 133,5 ml dest. Wasser suspendiert und der pH-Wert von ca. 3 durch Zugabe von 6,5 mL 25% Ammoniumhydroxidlösung auf 8,35 gestellt. Dabei erwärmte sich das Reaktionsgemisch um ca. 5 °C. Nachdem bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde der Niederschlag filtriert und dreimal mit 15 ml Wasser gewaschen. Das freie Amid wurde über Nacht bei 45 °C im Vakuum getrocknet. Es wurden 7,02 g (89,4% bezogen auf das Diastereomerensalz) Amid isoliert.

Beispiel 11: Herstellung von chiralem alpha-Methylcystein

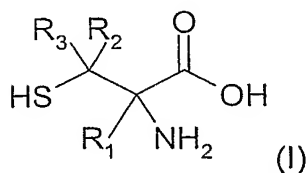
3,5 g (R)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4,5]decan-3-carboxamid wurden in 35 ml konz. Salzsäure suspendiert und langsam unter Stickstoffinertisierung erwärmt. Anfangs schäumt die Suspension stark. Daher wurde zunächst 20 min bei 58 °C, anschlie-

ßend 45 min bei 70 bi 80 °C und zuletzt auf Rückfluss erwärmt. Nach ca. 7 h wurde die Reaktionslösung mit 12 ml Toluol extrahiert. Die wässrige Phase wurde vollständig einrotiert und der Rückstand wurde mit Toluol getrocknet. Anschließend wurden 30 mL 2-Butanol zugesetzt und bei 56 °C digeriert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit 2-Butanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde auf eine 25% Lösung aufkonzentriert. Unter Eiskühlung wurden langsam 150 ml MtBE eingetropft. Der Niederschlag wurde abfiltriert und bei 56 °C getrocknet. Es wurden 2,0 g (60%) alpha-Methylcystein Hydrochlorid erhalten.



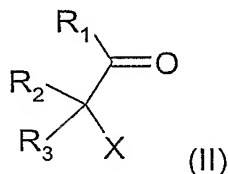
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von chiralen Mercaptoamino-säuren der Formel

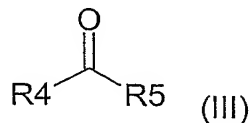


in der R_1 , R_2 und R_3 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C_6 - C_{12} -Aryl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_6 - C_{12} -aryl, C_6 - C_{12} -Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_{18} -Alkyl oder C_2 - C_{18} -Alkenyl bedeuten können, wobei R_2 und R_3 einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können und die Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch F, NO_2 oder CN substituiert sein können, dadurch gekennzeichnet, dass

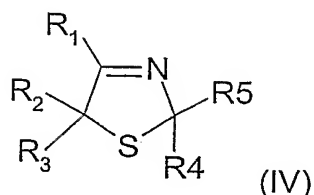
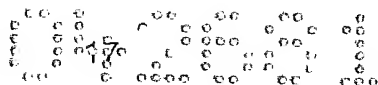
a) eine Oxoverbindung der Formel



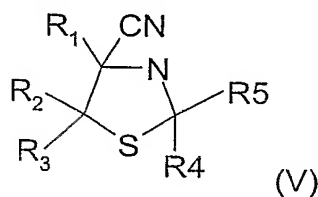
in der R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind und X eine Abgangsgruppe aus der Gruppe Cl, Br, Jod, Triflat, Acetat oder der Sulfonate bedeutet, in Gegenwart von Ammoniak oder Ammoniumhydroxid und einem Sulfid aus der Gruppe Ammoniumhydrogensulfid, Erdalkalihydrogensulfide oder Alkalihydrogensulfide, gegebenenfalls unter Phasentransferkatalyse oder unter Zusatz eines Lösungsvermittlers mit einem Keton oder Aldehyd der Formel



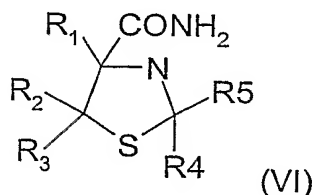
in der R_4 und R_5 gleich oder verschieden sein können und einen C_1 - C_{12} -Alkylrest oder einen C_6 - C_{20} -Arylrest oder einer der beiden Reste H bedeuten können oder R_4 und R_5 gemeinsam einen C_4 - C_7 -Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C_1 - C_6 -Alkyl oder C_6 - C_{20} -Aryl substituiert sein kann, zu der Verbindung der Formel



in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 wie oben definiert sind, umgesetzt wird, die
b) mit HCN zu der Verbindung der Formel



in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 wie oben definiert sind, reagiert, worauf
c) die auskristallisierte Verbindung der Formel (V) durch selektive Hydrolyse mittels einer Mineralsäure in das korrespondierende Amid der Formel



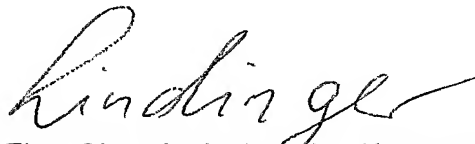
in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 wie oben definiert sind, überführt wird und
d) anschließen mittels einer Amidase oder einer chiralen Spaltsäure in das entsprechende chirale Amid der Formel (VI*) überführt wird, worauf durch Umsetzung mit einer Säure die gewünschte chirale Mercaptoaminosäure der Formel (I) erhalten wird oder
e) zuerst die Umsetzung des Amids mit einer Säure durchgeführt wird und anschließend die Überführung in die gewünschte chirale Mercaptoaminosäure der Formel (I) erfolgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) pro mol Oxoverbindung der Formel (II) 1 bis 5 mol an Keton oder Aldehyd der Formel (III), 1 bis 3 mol an Sulfidverbindung und 1 bis 5 mol an Ammoniak oder Ammoniumhydroxid zugesetzt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) ein Keton der Formel (III) eingesetzt wird, in der R_4 und R_5 gemeinsam einen C_5 - C_6 -Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl substituiert sein kann.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt b) HCN als solches, gasförmig oder flüssig oder als Lösung in Wasser oder organischen Lösungsmitteln oder intermediär hergestellt aus NaCN und Säure in einer Menge von 1 bis 5 mol pro mol Thiazolinverbindung der Formel (IV) eingesetzt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt b) in einem Lösungsmittel aus der Gruppe Wasser, C_1 - C_4 -Alkohol, Ester, Ether oder gegebenenfalls halogenierte, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe oder Gemische davon durchgeführt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt c) das auskristallisierte Nitril der Formel (V) in der Mineralsäure suspendiert wird und bis zu 15 Stunden bei 25 bis 80°C gerührt wird, worauf das Amid der Formel (VI) als Salz erhalten wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt b) und Schritt c) als Eintopfreaktion erfolgt, wobei das auskristallisierte Nitril der Formel (V) nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird, sondern gleich mit der Mineralsäure zum Amid der Formel (VI) umgesetzt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt d) oder e) eine L-Amidase hergestellt aus *Mycobacterium neoaurum* ATCC 25795, *Mycobacterium smegmatis* ATCC 19420 oder *Mycoplana dimorpha* IFO 13291 oder eine chirale Spaltsäure aus der Gruppe Weinsäure, Dibenzoyl-weinsäure, Di-1,4-toluoyl-weinsäure, Mandelsäure, p-Brommandelsäure, p-Chlormandelsäure, p-

toluoyl-weinsäure, Mandelsäure, p-Brommandelsäure, p-Chlormandelsäure, p-Methylmandelsäure, 10-Campher-sulfonsäure, 3-Bromcampher-8-sulfonsäure, 3-Bromcampher-10-sulfonsäure, Äpfelsäure, 2-Pyrrolidone-5-carbonsäure, 2,3,4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure, 2-(Phenylcarbamoyloxy)propionsäure, 2-Phenoxypropionsäure, Asparginsäure, N-Benzoylasparginsäure, 2-(4-Hydroxyphenoxy)propionsäure, (4-Chlorophenyl)-2-isopropylelessigsäure, 2-(2,4-Dichlorophenoxy)propionsäure, 2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure, 2-(4-Chloro-2-methylphenoxy)propionsäure, N-Benzoyl -glutaminsäure, N-(p-Nitrobenzoyl)-glutaminsäure, N-(p-Chlorobenzoyl)-glutaminsäure, 3-Phenylmilchsäure oder Di-1,4-anisoyl-weinsäure in ihrer D- oder L-Form eingesetzt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung mit der Säure in Schritt d) und e) unter Stickstoffinertisierung bei Rückflusstemperatur durchgeführt wird.



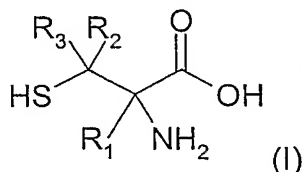
O.Z. 1259

DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG

03.12.2003

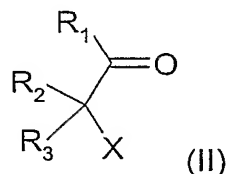
Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von chiralen Mercaptoaminosäuren der Formel

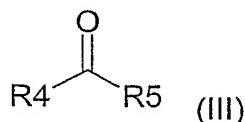


in der R_1 , R_2 und R_3 Wasserstoff, C_6 - C_{12} -Aryl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_6 - C_{12} -aryl, C_6 - C_{12} -Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_{18} -Alkyl oder C_2 - C_{18} -Alkenyl bedeuten können, wobei R_2 und R_3 einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, bei welchem

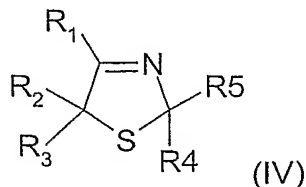
a) eine Oxoverbindung der Formel



in der X eine Abgangsgruppe bedeutet, in Gegenwart von Ammoniak oder Ammoniumhydroxid und einem Sulfid gegebenenfalls unter Phasentransferkatalyse oder unter Zusatz eines Lösungsvermittlers mit einem Keton oder Aldehyd der Formel

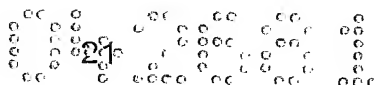


in der R_4 und R_5 einen C_1 - C_{12} -Alkylrest oder einen C_6 - C_{20} -Arylrest oder einer der beiden Reste H bedeuten können oder R_4 und R_5 gemeinsam einen C_4 - C_7 -Ring bilden zu der Verbindung der Formel



umgesetzt wird, die

b) mit HCN zum korrespondierenden Nitril reagiert, worauf



- c) das auskristallisierte Nitril durch selektive Hydrolyse mittels einer Mineralsäure in das korrespondierende Amid der Formel überführt wird und
- d) anschließen mittels einer L-Amidase oder einer chiralen Spaltsäure in das entsprechende chirale Amid der Formel (VI*) überführt wird, worauf durch Umsetzung mit einer Säure die gewünschte chirale Mercaptoaminosäure der Formel (I) erhalten wird oder
- e) zuerst die Umsetzung mit der Säure erfolgt und dann die Überführung in die chirale Mercaptoaminosäure erfolgt.